
順序カテゴリー反応に対する 探索的解析

中外臨床研究センター
高橋 行雄

2007.7.26 高橋行雄

1

チュートリアル目的

- ◆ 順序カテゴリー反応データの解析法の進歩を再認識してもらいたい.
- ◆ 交絡因子と予後因子を区別した探索的解析の重要性を認識してもらいたい.
- ◆ 臨床試験データの探索的解析における交互作用の重要性を認識してもらいたい.

2007.7.26 高橋行雄

2

探索的解析の目的

2007.7.26 高橋行雄

3

順序カテゴリー反応

表1 順序反応データ

薬剤	++ : 治癒	+ : 改善	- : 無効	合計
P 薬	29	44	78	151
A 薬	41	51	62	154

- ◆ P薬とA薬で有意差検定をしたい.
- ◆ 共変量を考慮した解析も計画したい.

2007.7.26 高橋行雄

4

重症度別・治療法別の反応

	P 薬				A 薬			
	++	+	-	計	++	+	-	計
1:軽度	11	16	26	53	21	24	27	72
2:中等度	9	14	22	45	11	15	18	44
3:高度	9	14	30	53	9	12	17	38

◆ 交互作用の検討はどうしたらよいでしょうか

2007.7.26 高橋行雄

5

一昔前のアプローチ

- ◆ 治療法(薬剤)間の順位和検定を主要な検定として行う.
- ◆ 副次的な解析として++:治癒率,+:改善以上に区分して 2×2 の分割表タイプの検定を行い,治癒率などに対して95%信頼区間を付けておく.
- ◆ 治療法間で考慮すべき背景因子の偏りがあれば, $k \times 2 \times 2$ のマンテル・ヘンセルの検定を適用する.

2007.7.26 高橋行雄

6

臨床試験の統計解析に関するガイドライン

◆ 平成4年3月4日～平成10年11月30日

◆ (注)10. 順序分類データの切直し

- 例えば最終全般改善度について著明改善以上、改善以上、やや改善以上、悪化以下といった区切りによって多数の4分割表をつくり通常の χ^2 検定を繰り返すことがある。臨床的には各区分の比率についての情報は理解しやすい重要な情報であるが、このように検定を繰り返すことは第1種の過誤の確率を増大させる。このような場合には、例えば、最大 χ^2 法により正確に有意確率を計算することができる。

2007.7.26 高橋行雄

7

臨床試験の統計解析に関するガイドライン

◆ (注)20. 背景因子の偏りの調整

- (前略)統計的調整の具体的方法としては2値データについては Mantel-Haenszel 法などがあり、3分類以上の順序分類データについては拡張Mantel 法などが提案されている。共通薬効差という前提の点検(交互作用の点検)に、2値データについては、例えば、Breslow-Day 検定などを用いることができる。(後略)

2007.7.26 高橋行雄

8

2 × 3 表に対する順位和検定

- ◆ 反応(++, +, -)に対して各種のスコアを与えて治療法間の平均スコアに対する検定を行う.
- ◆ Npar1way プロシジャ
 - Wilcoxonスコアで順位和検定
- ◆ Freq プロシジャ
 - RankスコアのCMH2統計量が連続修正無しのWilcoxonの順位和検定

2007.7.26 高橋行雄

9

累積度数に対するオッズ比

- ◆ 治癒率
 - P薬: $29 / 151 = 0.192$
 - A薬: $41 / 154 = 0.266$
 - オッズ比(95%区間): $1.526 (0.889, 2.619)$
- ◆ 改善以上の率
 - P薬: $(29 + 44) / 151 = 0.483$
 - A薬: $(41 + 51) / 154 = 0.597$
 - オッズ比(95%区間): $1.586 (1.008, 2.495)$

2007.7.26 高橋行雄

10

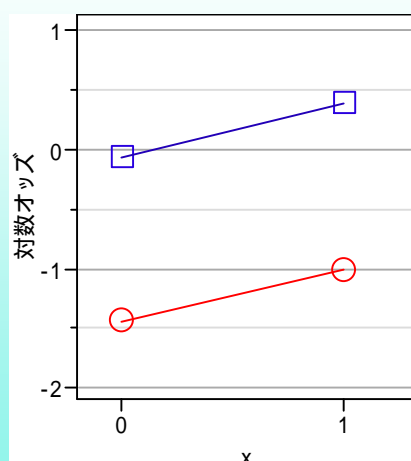
ロジスティック回帰の拡張

- ◆ 「治癒率」
 - P薬($x=0$)の対数オッズ: $y_{11} = -1.4371$
 - A薬($x=1$)の対数オッズ: $y_{12} = -1.0150$
- ◆ 「改善以上の率」
 - P薬($x=0$)の対数オッズ: $y_{21} = -0.0680$
 - A薬($x=1$)の対数オッズ: $y_{22} = 0.3930$
- ◆ それぞれの対数オッズに対して切片は異なるが傾きが同じ平行な直線のあてはめを考える.

2007.7.26 高橋行雄

11

対数オッズに対する回帰直線



改善以上

$$y = -0.06 + 0.45 x$$

治癒

$$y = -1.45 + 0.45 x$$

2007.7.26 高橋行雄

12

共通オッズ比の推定プログラム

```
data c2x3 ;                               /* clinical2x3.sas */
    input  drug y123 r @@ ;
datalines ;
1 1  29      1   2   44      1   3   78
2 1  41      2   2   51      2   3   62
;
proc logistic data=c2x3 ;
    class drug / param=reference ref=first ;
    freq  r ;
    model y123 = drug / link=clogit
                                technique=newton
                                expb ;
```

2007.7.26 高橋行雄

13

Logisticプロシジャの使い方

- ◆ classステートメントのdrugでP薬を0, A薬を1とするようなダミー変数を生成.
- ◆ freqステートメントで r を症例数と設定.
- ◆ modelステートメントの
 - link=clogitオプションでy123の(1,2,3)のカテゴリーに対して累積ロジット(対数オッズ)を取るよう指示,
 - technique=newtonオプションで2階の偏微分を用いる解法の選択.
 - Expbオプションでロジットで出力される推定値の指数を取ったオッズ比とその95%信頼区間を追加計算の指示.

2007.7.26 高橋行雄

14

共通オッズ比の推定結果

Parameter	DF	Estimate	Standard Error
Intercept 1	1	-1.4517	0.1810
Intercept 2	1	-0.0607	0.1587
drug	2	0.4484	0.2153

Effect	Odds Ratio Estimates		
	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
drug 2 vs 1	1.566	1.027	2.388

共通オッズ比 $\exp(0.4484) = 1.566$

2007.7.26 高橋行雄

15

交互作用の探索の必要性

2007.7.26 高橋行雄

16

治療群と共変量間の交互作用

- ◆ 疾患が重症な場合は効果が減弱するのか、有害事象の発現頻度が高くなる患者特性は何か
- ◆ 市販後に様々な状態の患者に使われたときの、効果がどの程度期待できるのか
- ◆ 有害事象・副作用がどのような場合に発生しやすいのか
- ◆ 高齢者で腎機能障害・肝機能障害がある患者の有害事象の発現率はどうか
- ◆ どのような注意を喚起したら副作用の発現を抑えられるのか

2007.7.26 高橋行雄

17

交互作用の解析は必須

- ◆ 市販後、あるいは次の試験の計画のための多様な問いに試験統計家は答える準備をしておく必要がある。
- ◆ 限られたデータからは、はっきりしたことはわからなくても、注意を喚起しておくべきことを見逃さないように探索的な統計解析を行わなければならない。

2007.7.26 高橋行雄

18

交互作用の探索は計画的に

- ◆ 計画的な探索というのは、共変量に関連した仮説を事前に設定できないためである。
- ◆ 探索した範囲を明示し解析を尽くしたが、「交互作用を示唆するような結果は見出さなかった」のであれば、新しい治療薬の効果の普遍性を示唆している。
- ◆ 予想しない結果になった場合は、さらなる臨床試験による追試が必要。

2007.7.26 高橋行雄

19

共変量の問題

- ◆ 共変量を無視した治療群間の効果の差の検定
 - 共変量の分布の状態で幸運にも有意な差
 - 不幸なことに有意な差がなくなったりする場合
- ◆ 厄介な問題となる場合
 - 治療群間の有意差検定の結果が $p = 0.05$ 内外の場合に厄介な状況となる。

2007.7.26 高橋行雄

20

共変量の予測可能性

- ◆ あらかじめ予想された共変量
 - 臨床試験の開始前に共変量を含めた統計手法を明文化しておく
 - 結果が出た後の探索的な統計解析は、後知恵となる
- ◆ 新たに認識されたな無視できない共変量
 - 臨床試験を再度実施し、この共変量を考慮した統計解析で、治療群間のP値が0.05以下となることを示す

2007.7.26 高橋行雄

21

治療群のコードの開示前に

- ◆ あらかじめ共変量と想定した変数
 - 実際のデータで共変量となっているのか
 - 治療群をすべて込みにした検討
- ◆ 新たに共変量が同定
 - 試験計画書に記載した解析方法を規定の手続きを踏んで変更する必要
 - この手続きなしに行った解析は、いずれにしても事後的な解析結果、効果の証明にはならない

2007.7.26 高橋行雄

22

共変量の同定手順

- ◆ 1変数ごとに順序ロジスティック回帰
 - 症例の人口統計学的データ
 - 疾患に関連するデータ
 - 臨床検査の治療前データ
- ◆ 全ての共変量を含めた順序ロジスティック回帰
 - あらかじめ定めた有意水準よりもP値が小さい変数をすべてピックアップ
 - 治療法との間で2因子交互作用がないことを確認
 - 交互作用が出た場合には、それらを組み合わせて新しい変数とすることも考えられる
- ◆ 事前の解析での制約
 - 特定の治療法にのみ共変量として作用する場合
 - 治療法によっては逆の方向になるような場合
 - いわゆる交互作用の同定は難しい

2007.7.26 高橋行雄

23

交絡因子と予後因子の区別

- ◆ 共変量は主に統計学で用いられている用語
- ◆ 疫学研究での予後因子と同じ意味
- ◆ 疫学のケース・コントロール研究の場合
 - 疾患の発生の有無を反応としたとき
 - 1因子ごとの解析では反応と関連する因子である
 - 2つの因子を組み合わせると片方の因子の反応に対する影響が見出せなくなるような因子が**交絡因子**
 - 2つの因子の分布がアンバランスになり相関があるような場合に、交絡が起きる

2007.7.26 高橋行雄

24

共変量の分布がアンバランス

- ◆ 治療群を1つの因子, ある共変量を2つめの因子とする
 - 治療群間で共変量の分布がアンバランス
 - 治療群間の差が増強されているのか, 弱められているのかを, 探索的な解析によって示す

2007.7.26 高橋行雄

25

順序カテゴリー反応をもつ 臨床試験データ

2007.7.26 高橋行雄

26

P 群とA群のDBT

```
data clinical ;      /* clinical_305.sas */  
  input id hosp drug sex age age3 severity c_drug y123 y122 y112 ;  
  datalines ;  
  1 1 2 1 63 2 1 1 1 1 1  
  2 1 2 1 63 2 1 1 3 2 2  
  3 1 2 1 57 2 1 2 1 1 1  
  :  
  305 4 1 2 47 2 3 2 3 2 2  
  ;
```

- ◆ 試験実施施設, 性, 年齢, 疾患の重症度, 併用薬の有無, 反応は, ++, +, の3段階
- ◆ 変数y123は3カテゴリー, y122は+と-を併合, y112は++と+を併合

2007.7.26 高橋行雄

27

連続変数の区分化の考え方

- ◆ 区分化は, 共変量と治療効果の関係が直線的であるのか否かの検討に役に立つ.
- ◆ 年齢, 治療前の臨床検査データなどの連続変数は, 3区分程度の順序データに変換しておくことを勧める.
- ◆ 疾患の重症度などの順序データで, ある水準の症例が極端に少ない場合などは, 水準の併合も必要である.

2007.7.26 高橋行雄

28

共変量(予後因子)の同定

		++%	+以上%
	全体	23.0%	54.1%
性 (sex)	1:男	23.4%	54.6%
	2:女	22.6%	53.7%
年齢 (age3)	1:45 歳未満	15.3%	55.6%
	2:45 歳以上	25.5%	53.3%
	3:65 歳以上	25.0%	54.4%
重症度 (severity)	1:軽度	25.6%	57.6%
	2:中等度	22.5%	55.1%
	3:高度	19.8%	48.4%
併用薬 (c_drug)	1:無	22.7%	50.7%
	2:有	23.2%	57.4%

2007.7.26 高橋行雄

29

予後因子と交絡因子の識別

- ◆ 年齢区分によって効果が異なるようだ
- ◆ 重症度によって効果が異なるようだ
- ◆ どちらが交絡因子になるのか
- ◆ 2つの変数を含んだ順序ロジスティック回帰
 - 交互作用を含まない主効果モデルによる検討

2007.7.26 高橋行雄

30

年齢は重症度に対する交絡因子

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept 1	1	-0.9885	0.3220	9.4250	0.0021
Intercept 2	1	0.3951	0.3169	1.5539	0.2126
age3 2	1	0.1576	0.2606	0.3659	0.5452
age3 3	1	0.1605	0.3128	0.2632	0.6079
severity	1	-0.1844	0.1297	2.0216	0.1551

Odds Ratio Estimates				
Effect		Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
age3	2 vs 1	1.171	0.702	1.951
age3	3 vs 1	1.174	0.636	2.168
severity		0.832	0.645	1.072

- ◆ 45歳未満を基準にした、オッズ比とその95%信頼区間は、1.171 (0.702, 1.951), 1.174 (0.636, 2.168)と1を含み、P値も大きい。
- ◆ 重症度が1増加する場合のオッズは、0.832 (0.645, 1.072)となり、P値は0.1551と有意な差にはならない。
- ◆ 重症度は予後因子、年齢は重症度に対する交絡因子とみなす

2007.7.26 高橋行雄

31

共変量間の交互作用の問題

- ◆ 治療群との交互作用を含めた解析が本命の解析
 - 2つの共変量を組み合わせ場合には、3因子交互作用を検討
 - 経験的には、3因子交互作用が有意となった場合にそれを解釈し、説明することは困難が伴う。
 - 3因子交互作用は、ある水準の組み合わせにはずれ値的な変動があった場合
 - その解釈はこじつけになりかねない。
- ◆ 共変量の同定の過程
 - 2因子交互作用の検討は、行わないとの選択肢もある
 - 2つの併用薬が共に共変量となったような場合
 - (共に有、片方が有、共に無)などのように組み合わせで一つの共変量とすることを視野に入れておくとい。

2007.7.26 高橋行雄

32

治療コード開示前の準備

- ◆ 治療群全体では共変量と言いがたい場合
 - 片方の治療法にのみ共変量となる可能性が捨てきれない場合
 - 治療群と各共変量の間の2因子交互作用が第1の興味
- ◆ 予後因子の場合
 - 第1の関心事は、主効果モデルでの治療群のP値
 - 第2の関心事が交互作用
- ◆ 治療コード開示後の解析の目的の明確化
 - 第1の関心事と第2の関心事を解析計画書に
 - 探索的ではあるが計画的な解析を目指す

2007.7.26 高橋行雄

33

共変量への対応

共変量	反応との 関連	交絡因子か 予後因子か	交互作用の 可能性	第1の 関心事	第2の 関心事
施設	なし	－	なし	治療群間のP値	交互作用
性	なし	－	なし	交互作用	－
年齢	少々あり	交絡因子	なし	交互作用	－
重症度	少々あり	予後因子	ややあり	治療群間のP値	交互作用
合併症	なし	－	ややあり	交互作用	－

関心事が治療群のP値となっている場合は、主効果モデルを適用し、
交互作用となっている場合は、治療群と各共変量間の交互作用モデルを適用する。
共変量が施設の場合の治療群のP値は、ICHの統計的原則の要求事項。

2007.7.26 高橋行雄

34

治療コード開示後の解析

2007.7.26 高橋行雄

35

治療群間での背景因子のアンバランス

		1:P 薬		2:A 薬	
全体		151	100.0%	154	100.0%
施設	1:A 病院	17	11.3%	12	7.8%
	2:B 病院	45	29.8%	50	32.5%
	3:C 病院	31	20.5%	27	17.5%
	4:D 病院	58	38.4%	65	42.2%
性	1:男	61	40.4%	80	51.9%
	2:女	90	59.6%	74	48.1%
年齢	45 歳未満	37	24.5%	35	22.7%
	45 歳以上	73	48.3%	92	59.7%
	65 歳以上	41	27.2%	27	17.5%
重症度	1:軽度	53	35.1%	72	46.8%
	2:中等度	45	29.8%	44	28.6%
	3:高度	53	35.1%	38	24.7%
合併症	1:無	64	42.4%	86	55.8%
	2:有	87	57.6%	68	44.2%

薬剤群間で背景因子ごとに有意差検定を適用したくなるのであるが、この検定は無用の長物であるばかりでなく、不適切な解析の要求を誘発することになる。

2007.7.26 高橋行雄

36

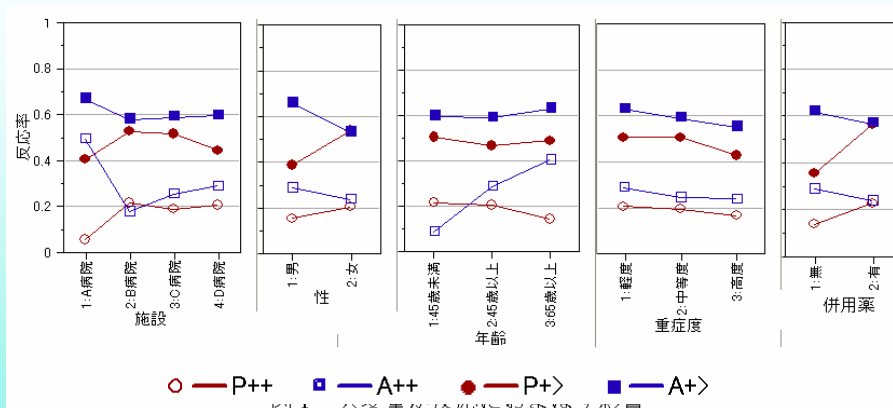
交互作用と主効果モデルでのP値

共変量	交互作用		主効果モデル		結果の解釈
	可能性	P 値	治療群 P 値	オッズ比	
治療群のみ	-	-	0.0373	1.566	治療群間に有意な差がある
施設	なし	0.2755	0.0368	1.572	施設によらず治療効果の差は均一
性	なし	0.0278	-	-	効果のグラフを描いて考察する
年齢	なし	0.3514	-	-	年齢によらず効果の差は均一
重症度	ややあり	0.9445	0.0542	1.519	治療群のP値の増加の原因の探求
併用薬	ややあり	0.0195	-	-	効果のグラフを描いて考察する

2007.7.26 高橋行雄

37

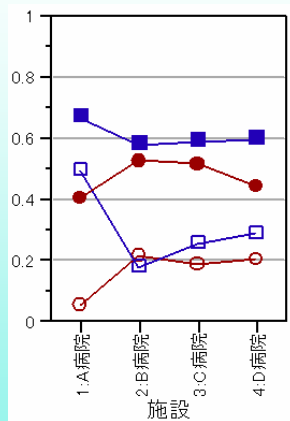
グラフによる検討



2007.7.26 高橋行雄

38

施設についての例示



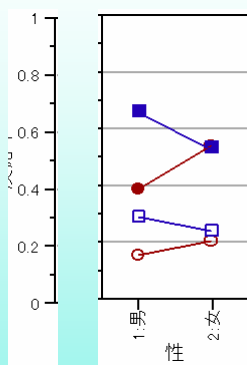
○ — P++ □ — A++ ● — P+> ■ — A+>

2007.7.26 高橋行雄

39

- ◆ 施設はA病院で ++の反応に40%以上の差
- ◆ B病院ではP薬の ++の反応が高い
- ◆ 交互作用があるか
- ◆ 順序カテゴリー反応とした場合には $p=0.2755$ と有意な差ではない

性についての例示



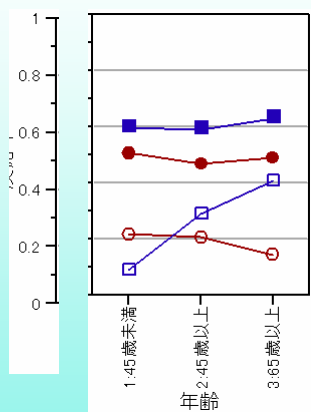
○ — P++ □ — A++ ● — P+> ■ — A+>

2007.7.26 高橋行雄

40

- ◆ ++の反応でも, +以上の反応でも, P薬では男性が女性よりも反応が低い
- ◆ A薬では逆に男性が高い.
- ◆ 交互作用が $p=0.0278$ と有意な差
- ◆ 結果の解釈
 - これまでの臨床試験で性別が予後因子となることがあったのか
 - A薬は, 男性で反応率が高くなっているが, この結果は偶然の変動なのか
 - 短絡的な結果の解釈に慎重にならない.

年齢についての例示

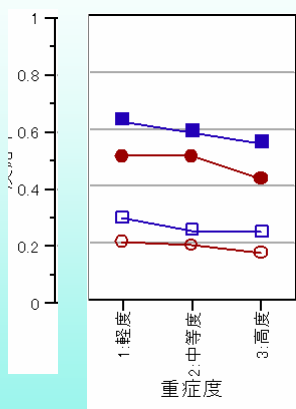


- ◆ 45歳未満の ++の反応でA薬よりP薬が高くなり交互作用がありそうであるが $p=0.3914$ と有意ではない。

2007.7.26 高橋行雄

41

重症度についての例示

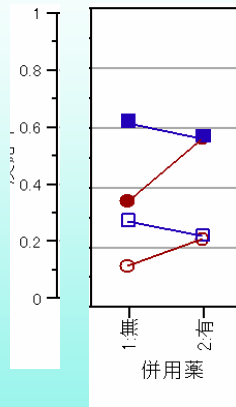


- ◆ 重症度は、軽度・中等度・高度と反応率は若干低下するがP薬とA薬の差はほぼ一定である。
- ◆ 主効果モデルでの治療群間のP値が、 $p=0.0542$ と有意な差ではなくなるのは、重症度の分布がアンバランスとなっている影響と思われる

2007.7.26 高橋行雄

42

併用薬についての例示



- ◆ 併用薬の無い場合にP薬の反応が低く、有る場合に高くなっているので予後因子と考えられる。
- ◆ A薬の場合は、併用薬の有と無しの反応の差は小さく、予後因子となっていない。
- ◆ 併用薬が有る場合には、治療法間に差が無い
- ◆ 併用薬が無い場合にA薬の治療効果が出る
- ◆ 併用薬がある場合には、A薬を加えても治療効果が増強されないという結果と解釈される。

○ — P++ □ — A++ ● — P+> ■ — A+>

2007.7.26 高橋行雄

43

施設と治療群の交互作用

2007.7.26 高橋行雄

44

臨床効果の一般化可能性

- ◆ 新しい治療法が従来の治療法に比べて優れていた
- ◆ 新しい治療法は、臨床試験に参画した施設以外で、その効果を再現できるのだろうか。
- ◆ 臨床試験を実施できる施設は、ごく一部の施設に限定されているが、多くの施設での一般化可能性があるのだろうか。
- ◆ 施設ごとの治療効果はどのくらい変動するのであろうか。
- ◆ どの施設でも臨床試験で検証された新たな治療法の効果が出せるのであろうか。
- ◆ 施設により臨床効果はかなり変動することはたびたび経験してきた。

2007.7.26 高橋行雄

45

I CHの統計的原則

- ◆ 施設を共変量とした解析について施設と治療群との交互作用を含まない主効果モデルでの治療群間のP値が優先。
- ◆ 次に、交互作用のP値を示し、結果の考察
- ◆ 治療群と施設の主効果モデルでの治療法のP値は0.0368
- ◆ 施設を含まない治療法のみモデルのP値0.0373に比べてわずかに小さい

2007.7.26 高橋行雄

46

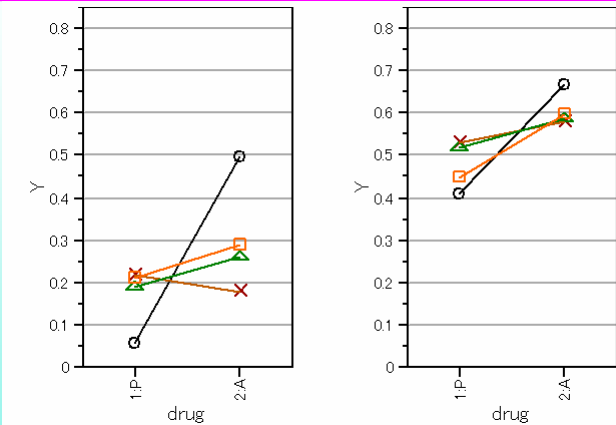
微妙な交互作用のP値

要因	df	++の反応		+以上の反応	
		Wald χ^2	P	Wald χ^2	P
治療群	1	5.5073	0.0189	1.7835	0.1817
施設	3	1.9726	0.5781	1.2135	0.7498
<u>治療群*施設</u>	3	5.6984	<u>0.1272</u>	1.2453	0.7422

2007.7.26 高橋行雄

47

施設と治療群との交互作用の検討



右：++の反応率，左：+以上の反応率，○：A施設，×：B施設，△：C施設，□：D施設

2007.7.26 高橋行雄

48

質的交互作用か, 量的交互作用か

- ◆ 施設と治療法の交互作用は, 量的なのか, 質的なのか
- ◆ を++の反応でA施設は, CとD施設よりも反応の差が大きいが方向は同じであり量的である
- ◆ B施設は差が負の方向となっており質的な交互作用が示唆されている.
- ◆ +以上の反応の場合には, A施設の効果の差は大きい, 他の施設と傾きの方向は同じであるが, 交互作用のP値は0.7422であるので偶然の変動内と判断される.

2007.7.26 高橋行雄

49

複数の共変量を含めた解析

2007.7.26 高橋行雄

50

変数選択の自動化

- ◆ これまでの検討は、共変量を一つごとに含めるという方法を示してきた。
- ◆ 統計的に有意となる因子を一気に拾い出したい場面には、気になる変数を広めにとり変数減少法または増加法によるロジスティック回帰を実施することも考えられる。
- ◆ 変数選択法は、モデルに新たに組み入れる基準、モデルから除く基準をあらかじめ設定しておくことにより、解析者の変数選択における恣意性を少しでも排除する方法として好まれている。

2007.7.26 高橋行雄

51

主効果と交互作用をセットで

- ◆ 変数選択法の基本は、1変数ごとに逐次的にモデルに加えるか除くか
- ◆ 変数選択の方法により最終的に到達したモデルが異なる
- ◆ 変数が3分類以上の分類データの場合に複数のダミー変数に展開すると別々の変数となってしまった
- ◆ 交互作用をダミー変数として含めた場合に、主効果が落ちてしまう
- ◆ このような問題があり、反応が順序カテゴリーの場合には適用できなかった。
- ◆ これらの問題は、SASのバージョン9からlogisticプロシジャで解消された。

2007.7.26 高橋行雄

52

3因子交互作用

- ◆ 共変量を一つずつ共変量と治療群の交互作用を調べるのが基本
- ◆ 他の変数間の2因子交互作用がどのようなかを検討しておくこと
- ◆ 治療群を除いた変数間の明らかな2因子交互作用があった場合には、3因子交互作用の検討も必要
 - 多くの因子を同時に制御する直交表を用いた実験計画でも、3因子交互作用は誤差的な変動として誤差とみし、有意な2因子交互作用から治療群を含めた3因子の関与を示唆される場合でも、あえて3因子交互作用を統計的には求めず、2因子交互作用のみの解釈を主体にしている。
 - 偶発的な変動によっておきた3因子交互作用の解釈は、こじつけになる可能性が増大

2007.7.26 高橋行雄

53

変数減少法のlogisticプロシジャ

```
proc logistic data=clinical ;  
  class drug hosp sex age3 severity c_drug  
    / param=reference ref=first ;  
  → model y123 = drug | hosp | age3 |  
                 sex | severity | c_drug @2  
    / link=clogit  
      expb  
      tech=newton  
      selection=backward  
      slstay=0.20 ;
```

- ◆ modelステートメントで変数の間の“|”が交互作用をモデルに取り込めという表記
- ◆ “@2”が2因子交互作用までをモデルに取り込めという指示
- ◆ 変数をモデルから追い出す基準はslstay=0.20で変数のP値が0.20以下と設定

2007.7.26 高橋行雄

54

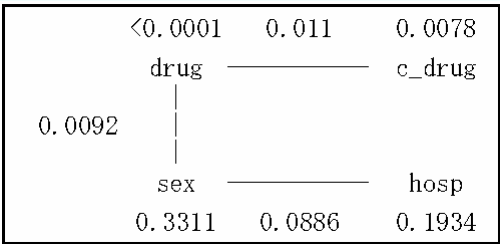
追い出し基準を変えた変数減少法

Effect	df	完全モデル		変数減少法の追い出し基準		
		p		p<0.20	p<0.15	p<0.05
drug	1	0.0055	**	0.0003	<0.0001	<0.0001
hosp	3	0.4069		0.1009	0.1934	-
drug*hosp	3	0.3147		0.1764	-	-
age3	2	0.9619		-	-	-
drug*age3	2	0.3748		-	-	-
hosp*age3	6	0.9087		-	-	-
sex	1	0.1358	+	0.1656	0.3311	0.0480
drug*sex	1	0.0013	**	0.0137	0.0092	0.0150
hosp*sex	3	0.0770	+	0.0693	0.0886	-
sex*age3	2	0.7288		-	-	-
severity	2	0.8547		-	-	-
drug*severity	2	0.4774		-	-	-
hosp*severity	6	0.6868		-	-	-
age3*severity	4	0.2254		-	-	-
sex*severity	2	0.7010		-	-	-
c_drug	1	0.0141	*	0.0044	0.0078	0.0065
drug*c_drug	1	0.0074	**	0.0057	0.0110	0.0123
hosp*c_drug	3	0.2831		-	-	-
age3*c_drug	2	0.2701		-	-	-
sex*c_drug	1	0.7671		-	-	-
severity*c_drug	2	0.3911		-	-	-

2007.7.26 高橋行雄

55

追い出し基準が0.15の場合の線点図



2007.7.26 高橋行雄

56

交互作用が有意な場合

- ◆ 交互作用がある場合の変数選択は、単純でない。追い出し基準が0.15の場合に、施設hospのP値は、0.1934と0.15よりも大きいにもかかわらずモデルから追い出されていないのは、性と施設の交互作用のP値が0.0086と0.15より小さいので、関連する交互作用の主効果を残してあるのである。このような配慮は、施設hospの主効果を除くと交互作用の正しいP値が推定できなくなってしまうからである。

2007.7.26 高橋行雄

57

指定した変数の中から総当りの的に

- ◆ モデルに含める変数の数をkとしたとき
- ◆ 1変数の場合、2変数の場合、...、k変数のの中から総当りの的に、あてはまりの良い変数の組み合わせを抽出する
- ◆ logisticプロシジャではできるが変数選択の方法により選ばれた最終モデルの差異をなくす方法として優れた方法
- ◆ SASのVer9.1でも、classステートメントで設定した3水準以上の変数が扱えないこと、交互作用も主効果も区別しないことなどの制約がある

2007.7.26 高橋行雄

58

ご清聴ありがとうございました